

**Concise explanation of JP-A-7-55818**

A tip containing a specimen (dispensation quantity + excess quantity) is transferred onto a container containing a diluted liquid. The tip is then lowered down into the container and the dispensation quantity of specimen is delivered thereto. The tip is then lifted above the liquid level in the container and an excess volume of air is sucked, in addition to the stirring quantity being sucked in next process, thus forming an air layer at the end of the tip. Subsequently, the tip is lowered again down into the container where the stirring quantity of mixture liquid of ununiformed specimen and diluted liquid is sucked and delivered repeatedly thus stirring two kinds of liquid.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-55818

(43) 公開日 平成7年(1995)3月3日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 35/10				
1/00	1 0 1 K			
1/36				
		8506-2J	G 0 1 N 35/ 06	K
			1/ 28	Y
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平5-199356

(22) 出願日 平成5年(1993)8月11日

(71) 出願人 390029791

アロカ株式会社

東京都三鷹市牟礼6丁目22番1号

(72) 発明者 竹田 雅明

東京都三鷹市牟礼6丁目22番1号 アロカ株式会社内

(72) 発明者 加藤 有子

東京都三鷹市牟礼6丁目22番1号 アロカ株式会社内

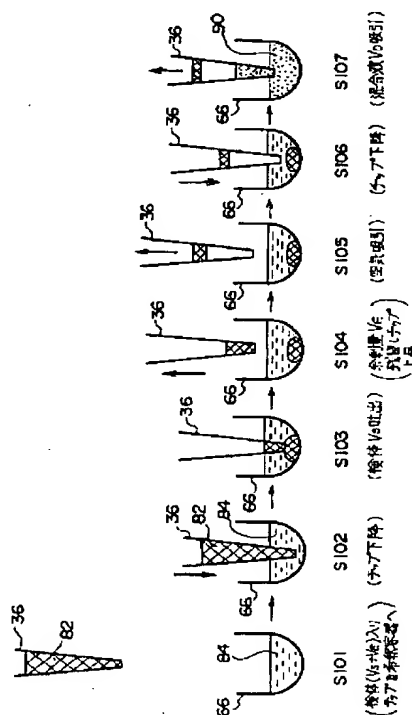
(74) 代理人 弁理士 吉田 研二 (外2名)

## (54) 【発明の名称】 ノズルチップによる2液攪拌方法

## (57) 【要約】

【目的】 同一チップにより吐出・吸引による攪拌可能な2液攪拌方法を提供する。

【構成】 ステップ101で検体82（分注量 $V_s$  + 余剰量 $V_e$ ）を有するチップ36を希釈液84入り希釈容器66上に搬送し、ステップ102でチップ36を希釈容器66内に下降させ、ステップ103で希釈容器66内に分注量 $V_s$ の検体82を吐出する。ステップ104でチップ36を希釈容器66内の液面より上方に上昇させ、ステップ105で次工程で吸引する攪拌量 $V_D$ に加え、余剰体積分 $V_e$ の空気を吸引し、チップ36の先端に空気層を形成する。ステップ106でチップ36を再度同一の希釈容器66内に下降させ、ステップ107でチップ36内に未だ均一化されていない検体82と希釈液84との混合液90を攪拌量 $V_D$ 分まで吸引し、吐出・吸引を繰り返し2液攪拌をする。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ノズルチップによって第 1 液を吸引する試料吸引工程と、

前記第 1 液が内部に保持された前記ノズルチップの先端を攪拌容器内の第 2 液に入れ、必要量の第 1 液を吐出する吐出工程と、

吐出後前記ノズルチップを一旦前記攪拌容器から上昇させ、次工程における攪拌に必要な体積分及び若干の余剰体積分の空気を吸引し、前記ノズルチップの先端に空気層を形成する空気層形成工程と、

空気層を形成した前記ノズルチップを再度前記攪拌容器内の第 1 液と第 2 液の混合液中に入れ、まず吸引を行い、その後、吐出と吸引を繰り返し行う攪拌工程と、を含むことを特徴とするノズルチップによる 2 液攪拌方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ノズルチップによる 2 液攪拌方法、特に分注装置において希釈液が少量である場合の 2 液攪拌方法の改良に関する。

## 【0002】

【従来の技術】分注装置は、液体試料を複数の容器に分配する装置である。この液体試料（以下、検体という）としては、一般に血清が用いられるが、所望の分析を行うために、分析工程の前に希釈液により希釈を行い、分析用の容器に分注される。このように希釈して分析を行うものとして、例えば免疫反応を利用したウィルス検査、薬物検査及び抗体検査等が挙げられる。

【0003】また、検体の吸引は、例えば図 4 に示されるような使い捨て（ディスポーザブル化された）チップを有するノズル部 32 によって行われる。

【0004】図 4 には、ノズル部 32 の要部断面図が示されており、ノズル部 32 は、ノズルベース 35 とノズルチップを成すディスポーザブルチップ（以下、チップという）36 とで構成されている。なお、このチップ 36 の上部開口には、ノズルベース 35 の先端部が加圧挿入され、このようにチップ 36 の上部開口にノズルベース 35 の先端部が嵌合する。チップ 36 の下方先端には、小孔 36a が形成され、この小孔 36a から血清等が吸引され、あるいは吐出されることになる。なお、チップ 36 は透明又は半透明の素材によって構成され、主に半透明の硬質プラスチック等で構成される。また、ノズルベース 35 は金属等で構成される。

【0005】前述したように、検体の希釈が必要な場合、チップ 36 によって検体が希釈容器に分注され希釈液と混合攪拌された後、分析される。

【0006】従って、上記チップ 36 により検体を希釈容器に分注後、別のチップ 36 で希釈液を分注することが考えられるが、チップ 36 から吐出される希釈液の流速では、希釈容器内の検体と希釈液とを均一に攪拌する

ことはできない。また、この工程とは逆に希釈液を分注後、検体を分注しても均一に攪拌することはできない。

【0007】そこで、通常図 5 に示すように、まずステップ 200 で、チップ 36 は希釈容器 66 へ吸引した検体 82 を吐出する。そして、ステップ 201 で、チップ 36 を上昇させ、ステップ 202 及びステップ 203 で、希釈容器 66 にダイリユータ 80 から所定の希釈液 84 が勢い良く噴射される。この希釈液噴射によって、検体 82 と希釈液 84 とが攪拌され、均一攪拌された試料 88 が得られる。

【0008】しかしながら、上記の方法で均一攪拌できる範囲は、検体 82 と希釈液 84 の体積比が約 1 : 20 ~ 50 の場合であって、希釈液 84 の量が少ない場合、例えば検体 82 と希釈液 84 の体積比が約 1 : 1 の場合には、上記方法では均一に攪拌することができない。

【0009】そこで、本願発明者らは、高粘性液体を分注したチップを用いて希釈液と高粘性液体とを吸引・吐出することによって攪拌する高粘性液体の希釈方法の特願平 3-260707 号で提案している。すなわち、この希釈方法は、図 6 に示すように、ステップ 212 では、検体 82 入りのチップ 36 は希釈容器 66 の上方に位置し、希釈液ピペット 42 から希釈液 84 が希釈容器 66 内に所定量注入される。そして、ステップ 213 ではチップ 36 が上方から下降して、その先端が希釈液 84 内に入れられる。ステップ 214 では、希釈液 84 が検体 82 入りのチップ 36 内に吸引される。ステップ 215 では、チップ 36 内の混合液が希釈容器 66 内に吐出される。ステップ 216 では、検体 82 と希釈液 84 の混合液の吸引が行われ、このステップ 215 及びステップ 216 が約 5 回程度繰り返される。そして、ステップ 217 で、チップ 36 が上昇される。

## 【0010】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記希釈方法の場合、チップで吸引した検体量は 1 回に必要な分注量でなければならない、同一チップで吸引した検体を複数回分注することはできない。

【0011】また、同一チップで吸引した検体を複数回分注するとすれば、別のチップに希釈液を入れて分注し、吐出・吸引による攪拌を行う必要があった。この方法は、チップの消費量がかさみ、経済性の点で若干劣るという問題があった。

【0012】本発明は、上記従来の課題に鑑みなされたものであり、その目的は、同一チップで複数回分注し、しかもそのチップにより吐出・吸引による攪拌を行うノズルチップによる 2 液攪拌方法を提供することにある。

## 【0013】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するために、本発明に係るノズルチップによる 2 液攪拌方法は、ノズルチップによって第 1 液を吸引する試料吸引工程と、前記第 1 液が内部に保持された前記ノズルチップの

先端を攪拌容器内の第 2 液中に入れ、必要量の第 1 液を吐出する吐出工程と、吐出後前記ノズルチップを一旦前記攪拌容器から上昇させ、次工程における攪拌に必要な体積分及び若干の余剰体積分の空気を吸引し、前記ノズルチップの先端に空気層を形成する空気層形成工程と、空気層を形成した前記ノズルチップを再度前記攪拌容器内の第 1 液と第 2 液の混合液中に入れ、まず吸引を行い、その後、吐出と吸引を繰り返し行う攪拌工程と、を含むことを特徴とする。

#### 【0014】

【作用】上記構成によれば、吐出後ノズルチップを一旦希釈容器から上昇させ、次工程における攪拌に必要な体積分の空気及び若干の余剰体積分の空気を吸引し、ノズルチップの先端に空気層を形成するので、吸引した第 1 液の一部をノズルチップの上方に保持しつつ、ノズルチップの先端の空間で攪拌容器内から第 2 液と第 1 液との混合液を吸引・吐出し攪拌することができる。

【0015】また、ノズルチップを再度攪拌容器内の第 1 液と第 2 液の混合液中に入れ、まず吸引を行い、その後吐出と吸引を繰り返し行うので、ノズルチップの上方に保持した吸引した第 1 液の一部を空気層形成の位置に保ちつつ、ノズルチップ先端にて攪拌することができる。

#### 【0016】

【実施例】以下に、本発明の好適な実施例を図面に基づいて説明する。

【0017】図 1 には、本発明に係るノズルチップによる 2 液攪拌方法を適用する自動分注装置 30 の外観が示されており、図 1 はその斜視図である。

【0018】図中ほぼ中央に図示される血清試料の吸引を行うノズル部 32 は、XYZ ロボット 34 によって保持されており、ノズル部 32 は、三次元的に自在に移動可能とされている。なお、本実施例においても、前述した図 4 のノズル部 32 を用いる。

【0019】図 1 において、前記 XYZ ロボット 34 は、X 駆動部 34x と、Y 駆動部 34y と、Z 駆動部 34z とで構成され、Z 駆動部 34z にはノズル部 32 を備えたエレベータ部 38 が昇降自在に連結されている。このエレベータ部 38 はジャミングセンサ等の機能をなすリミットスイッチ 40 を有し、このリミットスイッチ 40 は、ノズル部 32 に加えられる上方への一定以上の外的作用力を検出する。ノズル部 32 には、エアホース 44 の一端が接続され、エアホース 44 の他端は吸引・吐出ポンプの作用を成すシリンダ 46 に接続されている。

【0020】シリンダ 46 とノズル部 32 との間には、エアホース 44 内の内圧を測定するための圧力センサ 54 が接続されている。なお、リミットスイッチ 40 から信号は信号ケーブル 56 を介して装置本体に送られている。

【0021】分注台 58 に載置された試験管ラック 60 には、遠心分離処理が行われた後の血清試料を入れた複数の試料入り試験管 62 が起立保持されている。また、分注台 58 上に設けられた水平台 64 には、希釈容器 66 を複数備えた希釈トレイ 68 と、マイクロプレート等の反応容器 70 とが載置されている。ここで、反応容器 70 には、分注され希釈された血清を入れる容器であるウェルが複数形成されている。

【0022】また、チップ立て 72 には、新規のチップが起立保持され、分注後のチップ 36 はチップ廃棄トレイ 74 に廃棄される。

【0023】従って、以上の分注装置によれば、ノズル部 32 のチップ 36 によって血清を吸引してそれらを他の容器に移すことが自在に行える。もちろん、この分注装置を血清試料の分注以外に用いることも可能であり、種々の応用が可能である。

【0024】次に、以上の分注装置に用いられるノズルチップによる 2 液攪拌方法の実施例について説明する。本実施例において、チップ 36 内には複数回分注可能な量の検体 82 が吸引されている。そして、このチップ 36 は、希釈溶液 84 が注入されている希釈容器 66 の各ウェル内に必要量の検体 82 を分注していく。

【0025】図 2 及び図 3 には、具体的に最終分注後の希釈攪拌工程が示されている。

【0026】まず、ステップ 101（図において、「ステップ」を「S」と略す）では、XYZ ロボット 34 によって、検体 82 を吸引したチップ 36 を希釈液 84 が予め注入されている希釈容器 66 の上方に搬送する。ここで、チップ 36 内には、分注量  $V_s$  に加え余剰量  $V_e$  の検体 82 が入っている。余剰量  $V_e$  は、通常吐出時にチップ内に若干量の液体が残留することを考慮した場合の液量である。また、希釈容器 66 中への希釈液 84 の分注は、検体 82 の分注時に同時に行われてもよい。

【0027】ステップ 102 では、チップ 36 が希釈容器 66 内に下降し、ステップ 103 では、希釈容器 66 内に分注量  $V_s$  の検体 82 が吐出される。

【0028】ステップ 104 では、チップ 36 内に余剰量  $V_e$  の検体 82 を残留させて、チップ 36 を希釈容器 66 内の液面より上方に上昇させる。

【0029】ステップ 105 では、空気を吸引し、チップ 36 の先端に空気層を形成する。このとき、次工程で吸引する攪拌量  $V_b$  分の空気に加え、余剰体積  $V_a$  分の空気を吸引する。ここで、余剰体積  $V_a$  分の空気も吸引することにより、チップ 36 内に残留する検体 82 の余剰量  $V_e$  がチップ 36 の先端の攪拌領域と接触せず、攪拌時に余剰検体が攪拌時に混入することがない。

【0030】ステップ 106 では、先端に〔攪拌量  $V_b$  + 余剰体積  $V_a$ 〕から成る空気層を形成したチップ 36 を、再度同一の希釈容器 66 に下降させる。

【0031】ステップ 107 では、チップ 36 内に、未

だ均一化されていない検体 8 2 と希釈液 8 4 との混合液 9 0 を攪拌量  $V_D$  分まず吸引する。空気層形成後、先に吸引を行うのは、攪拌用の空気層を確保しつつ、チップ 3 6 内に残留した余剰量  $V_E$  の検体 8 2 をチップ 3 6 の上方に位置させておくためである。

【0032】ステップ 108 では、チップ 3 6 内の混合液 9 0 が吐出され、ステップ 109 では、混合液 9 0 が再度攪拌量  $V_D$  分吸引される。このステップ 108 及びステップ 109 を複数回繰り返すことによって、検体 8 2 と希釈液 8 4 とを均一攪拌した試料が調製される。

【0033】ステップ 110 では、ステップ 108 及びステップ 109 によって調製された試料 8 8 が同一チップ 3 6 によって分注量  $V_S'$  に加え余剰量  $V_E'$  分吸引される。

【0034】ステップ 111 では、試料を吸引したチップ 3 6 を上昇させ、ステップ 112 で、チップ 3 6 を反応容器 7 0 の上方に搬送し、ステップ 113 でチップ 3 6 より分注量  $V_S'$  が吐出される。

【0035】ステップ 114 では、前述したように吐出時に若干量の液が残留することより、チップ 3 6 内には余剰量  $V_E'$  が残る。

【0036】そこで、希釈精度が要求される場合には、最後の分注後に上記希釈攪拌工程をいずれかの希釈容器 6 6 に適用し、チップ 3 6 を廃棄する。一方、希釈精度がさほど要求されない場合には、残留試料による影響を考慮する必要がないので、分注のたびに上記希釈攪拌工程を行うことができる。

【0037】以上、述べた本発明に係る 2 液攪拌方法は、検体を希釈液にて希釈する場合に限るものではなく、2 種類の液体を攪拌する方法として広く用いることができる。

【0038】また、本実施例では、ディスポーザブルチップを用いたが、これに限るものではなく、固定性のチップ等にも応用することができる。

【0039】

【発明の効果】以上のように、本発明に係るノズルチップによる 2 液攪拌方法によれば、次工程における攪拌に必要な体積分の空気及び若干の余剰体積分の空気を吸引し、ノズルチップの先端に空気層を形成するので、吸引

した検体の一部をノズルチップの上方に保持しつつ、ノズルチップの先端の空間で希釈容器内から希釈液と検体の混合液を吸引・吐出し攪拌することができる。

【0040】また、希釈液と検体の混合液をまず吸引し、その後吐出と吸引を繰り返し行うので、ノズルチップの上方に保持した吸引した検体の一部を空気層形成の位置に保ちつつ、ノズルチップ先端にて攪拌することができる。

【0041】このため、同一チップで複数回分注する際にも、そのチップで希釈液と分注した検体とを攪拌することができ、かつノズルチップの上方に保持した検体が攪拌中の液に混入することがない。

【0042】また、少ない希釈液量でも、十分に検体と均一に攪拌することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明に係るノズルチップによる 2 液攪拌方法を適用する自動分注装置の実施例を示す外観図である。

【図 2】本発明に係る 2 液攪拌工程における検体吐出から余剰検体退避までを示す説明図である。

【図 3】2 液攪拌工程における攪拌工程から試料分注工程までを示す説明図である。

【図 4】ノズル部 3 2 の要部断面図を示す断面図である。

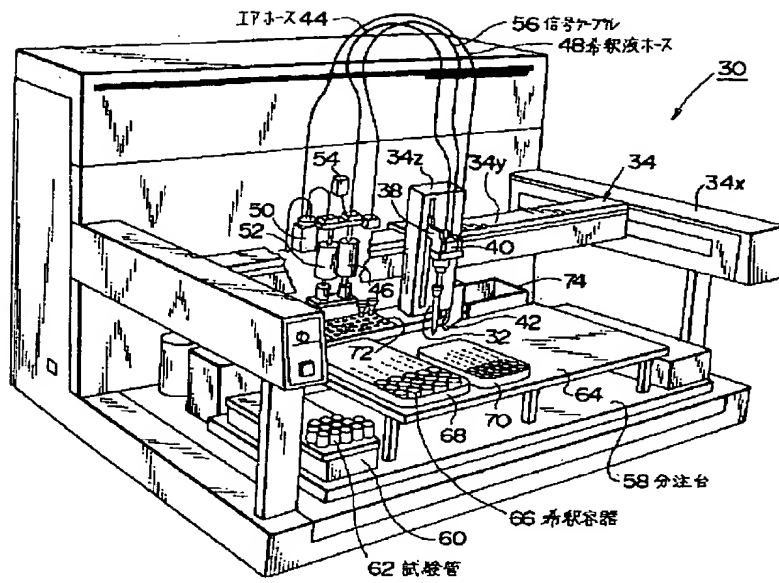
【図 5】従来の攪拌方法を示す説明図である。

【図 6】従来の同一チップによる希釈方法を示す説明図である。

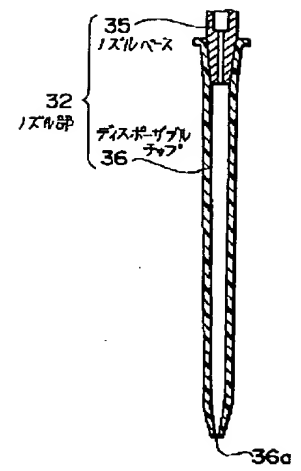
【符号の説明】

3 6 ディスポーザブルチップ  
6 6 希釈容器  
7 0 反応容器  
8 2 検体  
8 4 希釈液  
8 8 試料  
9 0 混合液  
 $V_S$  分注量  
 $V_E$  余剰量  
 $V_D$  攪拌量  
 $V_{\alpha}$  余剰体積分

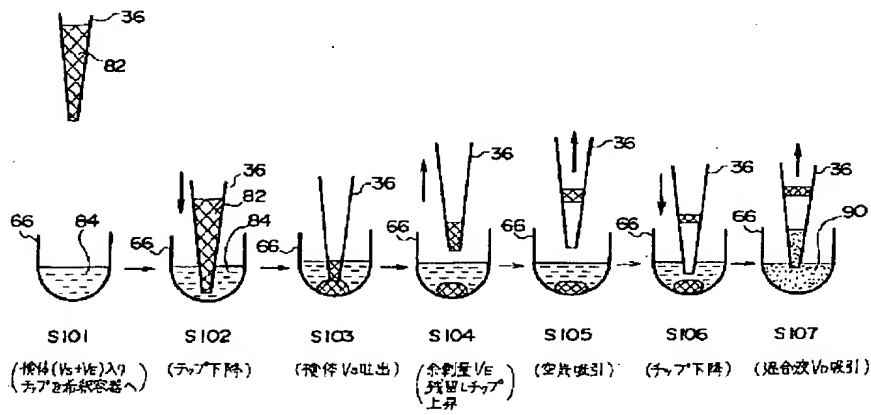
【図 1】



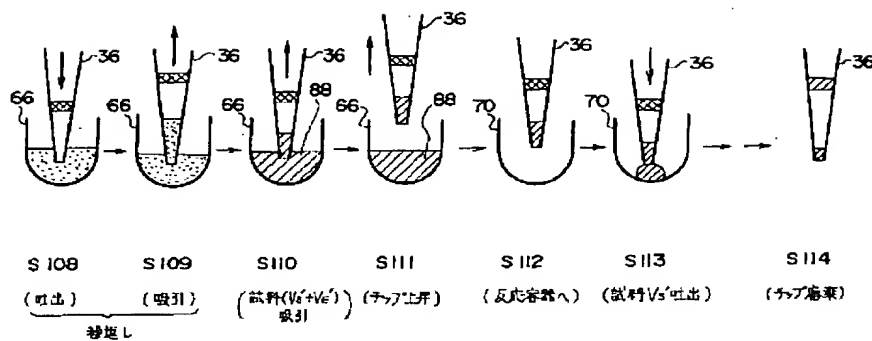
【図 4】



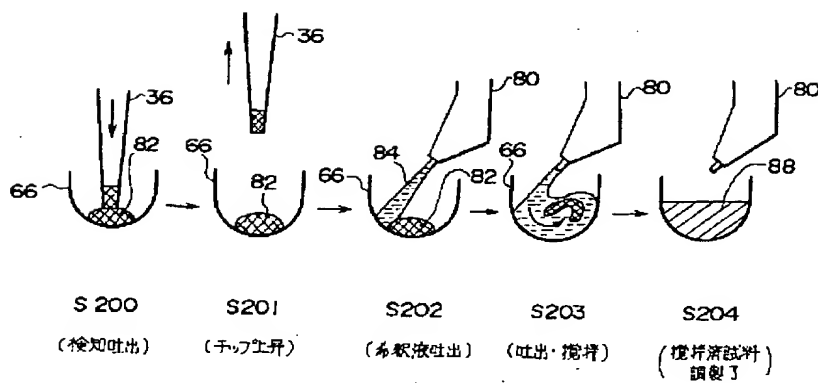
【図 2】



【図 3】

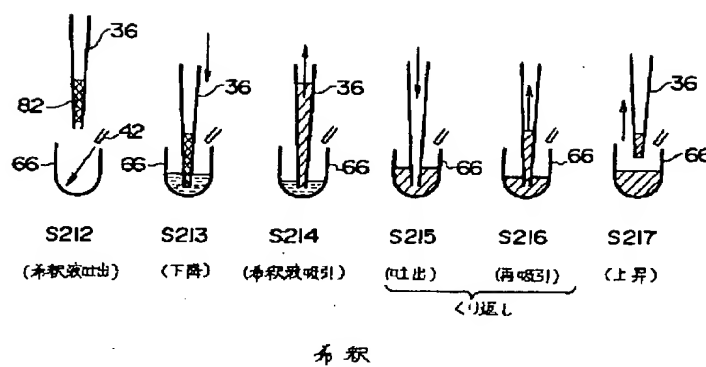


【図 5】



従来の攪拌方法

【図 6】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

G 0 1 N 35/02

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

D 8506-2 J